

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

本邦における小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存における長期検体保管体制に関する実態調査

研究分担者 池田智明 三重大学産科婦人科学 教授

研究分担者 前沢忠志 三重大学産科婦人科学 助教

小児・AYA 世代がん患者にとって凍結保存した精子、卵子や卵巣組織は将来子どもを授かる選択肢となり、がん治療中の希望にもなりうる。しかし、本邦において妊孕性温存療法が臨床現場で実用化されてからの歴史はまだ日が浅く、海外においても長期的ながん医療として、妊孕性温存療法としてのアウトカムが不明な点が多い。特に、卵巣組織凍結はその対象が小児・思春期がん患者であることが少なくないことから、長期にわたる安全で有効性のある保管体制の構築が求められている。本邦においては、日本がん・生殖医療学会が主導する登録事業（JOFR）が 2019 年より開始されたが、がん・生殖医療における長期保管体制は各施設の状況に大きく依存しており、全国的に把握されているとは言い難い状況である。日本の不妊治療施設はクリニックが多く、後継者の不在や院長の突然の急逝などで検体の保管継続が難しい事態が起こる可能性があり、そういった場合の検体の移送等も含めて、安定した長期保管体制の確立は必須である。また、総合病院においても、医師や胚培養士の転勤等があっても保管体制の継続性が担保される必要がある。そこで、本邦における妊孕性温存療法実施・保管体制の現状を把握し、長期保管体制に関して欧米との比較検討などを実施することで、日本の現状にあった保管体制の構築を目指していく。

研究分担者

高井 泰（埼玉医科大学総合医療センター産婦人科学）

古井辰郎（岐阜大学大学院医学系研究科産科婦人科学）

木村文則（滋賀医科大学医学部 産科学婦人科学）

鈴木達也（自治医科大学 医学部 産科婦人科学）

堀江昭史（京都大学医学部 婦人科学産科学）

太田邦明（東邦大学 医学部 産科婦人科学）

竹中基記（岐阜大学医学部附属病院産科婦人科学）

高江正道（聖マリアンナ医科大学医学部 産婦人科学）

A. 研究目的

2006 年よりヨーロッパで卵巣凍結が実臨床に応用された報告から、近年では妊孕性温存療法が世界中で行われ、欧米では卵巣組織凍結においても一般的な治療として行われている。本邦でも妊孕性温存療法が広く行われるようになってきたが、

本邦においてはまだまだ新しい治療であり、卵巣組織凍結においても、その融解移植後の妊娠例はわずかである。妊孕性温存療法は、その特性より、保存期間が通常の体外受精よりも長期化することが多く、卵巣組織凍結においては小児症例が多く、数十年単位での保管期間になることも少なくない。

しかし、海外においてもそれほど長期における保存後の検体による妊娠例は少ない。本邦においては、なおさらその予後は明らかではない。ヨーロッパにおいては、FertiPROTEKT という大きな組織が妊孕性温存検体を管理し、その保管体制がしっかりしている。しかし、本邦での卵子・胚凍結、精子凍結などは民間のクリニックでの実施が多く、保管の継続性に疑問が残ることは否めない。そのため本研究では、小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存療法で実施した精子・卵子・胚・卵巣組織凍結における本邦の現状を把握し、安定した長期保管体制の確立を提案する目的として研究を進めた。

B. 研究方法

令和3年度は、令和2年度に作成した「本邦における小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存における長期検体保管体制に関する実態調査」(三重大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:H2020-183))を、日本産科婦人科学会に妊孕性温存実施施設として登録している134施設(アンケート送付時の令和2年12月時点)に対して、令和2年12月に送付し、令和3年3月末を期限とし回収を行った。その結果については、令和3年8月4日(水)に行った班会議で報告を行い、今後の方向性について議論を行った。その議論の内容をもとに、本班会議では、日本の妊孕性温存療法によって得られた検体が、長期保管に耐えうるだけの十分な管理をなされるように、指針を作成していく予定である。

C. 研究結果

令和3年度に、「本邦における小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存における長期検体保管体制に関する実態調査」(三重大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:H2020-183))のアンケートを、日本産科婦人科学会に認可された妊孕性温存施設134施設(令和2年10月現在)に対して令和2年

12月に送付し、令和3年3月を回答期限とした。回答を得た83施設(回収率63.8%)の結果を集計した。

妊孕性温存療法の検体保管の責任者は、施設長が59.0%、産婦人科部長が24.1%、生殖医療センター長が18.1%、産婦人科部長と泌尿器科部長の共同責任者が1.2%であった。その任命方法は、施設長が自動的に選出される施設は60.2%を占めていた。施設長が任命した人物が務めている施設は、18.1%であり、14.5%の施設は選出に関して特に決まりはなかった。

妊孕性温存療法の検体保管は長期に渡るため、クリニック等の施設では総合病院よりも閉院等の可能性が高く、そのような場合の対応策について調査を行った。すでに移送先が決まっている施設は20.5%、打診はしていないが公的な病院へ移送する施設が20.5%、なにも決めていない施設が59.0%であった。

凍結保管検体が、院内管理か外部業者への委託かについては、回答を得たすべての施設が院内管理であった。また、管理実務者に関しては、医師は19.0%で、胚培養士が81.0%であった。

妊孕性温存施設が、保管している検体に対する保険に加入しているかの調査では、調査の時点で保険に加入していた施設は、18.4%であった。

災害時の検体保護に対する対策については、対策を行っていると回答した施設は70.9%で、31.6%の施設は行っていなかった。また、実際の対策について自由記載を求め、「凍結タンクをバンドで縛り転倒防止をしている」、「免震台の設置」、「タンクにキャスターを取り付けている」、「タンク同士の間クッションを置く」等の一般的な回答が多かった。特別な回答としては、「液体窒素自動補充システム」、「液体窒素の残量の自動検知システムにより担当者の携帯電話に通知」、「災害時に液体窒素を優先的に届けてもらう契約」があった。

長期保管に関する安全管理の指針やマニュアル

ルの作成の有無に関しての調査では、マニュアルを作成している施設は 38.0%にみられ、62.0%は作成していなかった。

液体窒素の管理における工夫についての調査では、「決まった日時、時間による液体窒素の補充」と回答した施設は 83.1%、「勤務毎の業務の一環としての残量チェック」は 65.1%、「減量時のアラーム等による警告システムの設置」は 16.9%であった。その他の意見は 4.8%みられ、「液体窒素のみ入ったタンクをストックとして準備している」施設が 1 施設あった。

現時点で、胚管理システム及びカルテの状況では、紙カルテと電子カルテ両方で運用している施設は 50%に至った。また、専用の胚管理システムを使用している施設は 27.0%にみられた。

妊孕性温存検体の更新に際して意思確認を行う職種、方法、確認の間隔についての調査では、60%は医師が更新の意思確認を行っており、多くは患者の受診により行っている。胚培養士や事務職員の確認は、郵送やメール等での確認と考えられた。更新の間隔は、1年に1回が最も多かった。検体の更新に際して、原疾患治療医と連携をとっているのは、54.2%であった。連携の方法は、患者を介して情報を得る施設が最も多く 60.0%であった。続いて、文書で連絡を取っている施設は 37.8%、電話で連絡を取っている施設は 33.3%であった。更新時に連絡が取れない場合は、68.7%の施設が電話連絡を行っていた。また、45.8%が郵送で連絡を行っていた。42.2%の施設は連絡が取れない場合には検体の凍結保管を継続すると回答しており、一定期間以上連絡が取れない場合は無条件で破棄している施設は 12.0%であった。原疾患治療医に連絡し生存確認を行っている施設は 24.1%あった。検体の破棄に関しては、ご家族に確認を行ってから破棄している施設が最も多く 63.4%を占めた。無条件に破棄している施設は 23.2%にみられた。

卵巣組織凍結を実施している施設のみに対するアンケートも実施した。

卵巣凍結保存の処理は、特定の胚培養士が行っている施設が最も多かった。また、多くの施設では決まった人物が卵巣組織凍結を行っていることがわかった。卵巣組織凍結の技術の習得は、最も多いのは他施設の見学であった。次に、卵巣組織凍結技術の講習会等の参加であった。技術の向上に関しては、動物の卵巣や、ヒトの卵巣での訓練など、施設により各々の方法で研鑽を積んでいた。MRD については、凍結組織以外の部分の病理検査はすべての施設で実施されていた。他には、将来の技術に備えて、一部の組織を保存しておく施設もみられた。

今後、長期保管体制を確立するためのシステム作りのためには、日本の現状にあったシステムを構築しなければならない、そのため、海外のシステムを参考にしつつも、日本の現状に合ったものにしていく必要がある。今後は、海外へのアンケートも視野に入れて、海外の現状と比較検討していく予定である。

D. 考察

今回の実態調査によって、妊孕性温存検体の長期保管体制が必ずしも十分な体制でないことが明らかとなった。まず、液体窒素の管理体制において、定期的な残量チェック、定期的な補充の体制に関してもすべての施設で実施されているわけではなかった。また、夜間や休日等の人がいなくなる時間帯での液体窒素の残量不足を知らせるアラーム等を設置している施設は約 17%と非常に低かった。これらのことから、液体窒素の管理体制において、厳密な指針を作成する必要があることが示唆された。また、災害時の対策においても、タンク同士のクッションの設置やキャスターの設置など、一般的な返答が多かった。しかし、タンク破損時の検体の入れ替えの為に、タンクのストックを用意しておく等の緊急時対応は、ほとんどの施設

がなされていないようであった。

人的な管理体制においても、継続的な管理のために、責任者の交代時の取り決め等も行われていない施設が多かった。また、クリニックの閉院等のリスクに備え、検体移送先を決めてある施設はクリニックに多かったが、何も決めていない施設も一定数みられた。これらに関しても、指針を示す必要があると思われた。

検体の長期保管の体制に関しては、日本産科婦人科学会の施設認定の要件には入っておらず、本邦には参考となるような指針はない。海外では、ESHRE や ASRM が体外受精検体の管理体制のマニュアル等があり、かなり細部まで規定されている。妊孕性温存検体は、保管期間が長期に渡るため、日常の液体窒素の管理体制のみならず、責任者の変更等での管理体制の継続が必要とされる。そのため、今後は、長期保管体制の指針の作成を行っていく予定である。

E. 結論

日本の妊孕性温存検体の長期保管体制は、多くの施設で不十分であることが明らかになった。令和4年度は、今年度の実態調査結果をもとに、本邦の妊孕性温存検体の管理指針を作成することを目指していく。そのため、海外の実態も調査し、本邦にあった体制作りを目指していく必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし